

A-1169
TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

BIOLOOGILISED TEADUSED

6

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Проф. Э. Э. МАРТИНСОН,
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ БИОХИМИИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ПРИОРИТЕТ РУССКОЙ БИОХИМИИ В УСТАНОВЛЕНИИ СТРОЕНИЯ МОЧЕ- ВИНЫ И ЕЁ СИНТЕЗА В ОРГАНИЗМЕ И РАБОТЫ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИ- ТЕТА В ЭТОЙ ОБЛАСТИ

ДОЛОЖЕНО 3. III. 1948 Г. НА ЗАСЕДАНИИ ОБ-ВА ФИЗИОЛОГОВ И БИО-
ХИМИКОВ В ЛЕНИНГРАДЕ И 14. VI. 1948 Г. НА НАУЧНОЙ СЕССИИ УНИ-
ВЕРСИТЕТА В ТАРТУ



ЭСТОНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

Проф. Э. Э. МАРТИНСОН,
ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ БИОХИМИИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

ПРИОРИТЕТ РУССКОЙ БИОХИМИИ
В УСТАНОВЛЕНИИ СТРОЕНИЯ МОЧЕ-
ВИНЫ И ЕЁ СИНТЕЗА В ОРГАНИЗМЕ
И РАБОТЫ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИ-
ТЕТА В ЭТОЙ ОБЛАСТИ

ДОЛОЖЕНО 3. III. 1948 Г. НА ЗАСЕДАНИИ ОБ-ВА ФИЗИОЛОГОВ И БИО-
ХИМИКОВ В ЛЕНИНГРАДЕ И 14. VI. 1948 Г. НА НАУЧНОЙ СЕССИИ УНИ-
ВЕРСИТЕТА В ТАРТУ



ЭСТОНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ТАЛЛИН 1950 ТАРТУ

TRÜ Biokeemia Kateeder.
Juhataja: E. E. Martinson.

P₁

Tartu Riikliku Ülikooli
Raamatukogu

A-1169

TRÜ Toimetiste kolleegium: V. Hiie, H. Keres, A. Muuga, K. Orviku, E. Talvik,
J. Tehver, A. Vaga, A. Vassar, J. V. Veski.
Peatoimetaja: A. Marland.

Мочевина была открыта в моче Руэлем в 1773 году.

В 1828 г. Вёлер получил мочевины нагреванием циановокислого аммония и тем самым осуществил первый синтез органического вещества вообще и нанёс первый удар вере в жизненную силу. Путём сравнения свойств синтетически полученной мочевины с природной была установлена их идентичность.

Однако, синтез мочевины путём изомеризации циановокислого аммония не решил вопроса о её строении.

Правда, ещё Дюма после открытия им оксамида высказал предположение, что мочевина представляет собой диамид угольной кислоты. В пользу этого говорило взаимодействие мочевины с азотистой кислотой и лёгкая разлагаемость её на угольную кислоту и аммиак. Но против этого взгляда Дюма выступил, однако, Берцелиус, указавший на аналогию мочевины с алколоидами по способности её соединяться с кислотами, и предложил рассматривать её как соединение аммиака с азотсодержащим телом, урендоксидом, соответственно рациональной формуле: $\text{H}_3\text{NC}_2\text{HNO}_2$.

Попытку подтвердить карбамидное строение мочевины взаимодействием фосгена и аммиака предпринял Реньо в 1838 г. Однако, выделить из продуктов реакции мочевины ему не удалось, на основании чего он пришёл к отрицанию карбамидного строения мочевины, и вопрос о строении мочевины остался открытым ещё почти на два десятилетия.

Это нашло своё отражение и в руководствах по химии того времени. Так, в учебнике физиологической химии Лемана (1853) даётся только элементарная формула мочевины в соответствии с представлениями того времени: $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2^*$) и говориться «О рациональной конституции мочевины много дискутировали, однако, несмотря на это, у нас нет никакой ясности в этом».

Эта ясность была внесена через три года в 1856 г. работой Як. Натансона в России в Юрьевском, ныне Тартуском университете Эстонской ССР.

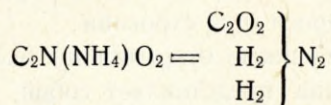
*) В то время пользовались для изображения формул эквивалентными весами.

Натансон осуществил неудавшийся в 1838 г. Реньо синтез мочевины из фосгена и аммиака, выделив её в форме азотно-кислой соли, чем было доказано карбамидное строение мочевины.

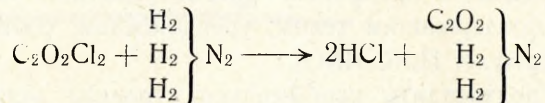
Таким образом, впервые строение мочевины, первого продукта жизнедеятельности организмов, полученного в истории химии синтетически, было установлено русским химиком и в России, после длительной дискуссии и неудачных попыток разрешить этот вопрос со стороны таких выдающихся деятелей органической химии, как Дюма, Берцелиус и Реньо.

Это сразу же нашло отражение и в учебниках того времени.

Так, в руководстве по физиологической химии Кюне (1868) уже следующим образом представлено образование мочевины из цианово-кислого аммония:



и говорится о том, что мочевина является диамидом угольной кислоты. В доказательство этого строения Кюне ссылается именно на синтез Натансона, изображая его следующим образом:



Из всех известных просмотренных нами руководств по органической и биологической химии ссылку на работу Натансона я нашёл только у Кюне без указания, однако, на место и время выполнения её, а также и на то, где она напечатана. Нет указания на эту работу Натансона и у столь эрудированного в вопросах истории химии, покойного М. А. Блоха в его «Хронологии важнейших событий в истории химии», хотя в них указывается на две другие работы Натансона. Стоило немало труда найти оригинальную работу Натансона (Natan-son 1856) и тем самым установить приоритет русской науки в этом важном событии в истории химии.

Но в 1868 г. русским же химиком Алекс. Ив. Базаровым в лаборатории Кольбе был осуществлён новый синтез мочевины, краткое сообщение о чём было сделано Кольбе (Kolbe 1868), и подробное в 1870 г. самим Базаровым. А. И. Базаров получил мочевину из кар-

баминово- и углекислого аммония нагреванием их в течение многих часов в запаянных трубках при 130°—140°, выделив её в кристаллической форме свободной, а также в виде типичных для неё соединений со щавелевой и азотной кислотой.

Этот синтез подтвердил, что мочеви́на является диамидом угольной кислоты, образуясь из её аммонийной соли путём выделения воды.

Этот синтез мочевины, воспроизведённый впервые Базаровым, лежит в основе современного промышленного получения мочевины, но он имел также несомненно определённое влияние на взгляды о путях образования её в организме; одним из подтверждений этого является то, что ссылку на этот синтез и работу Базарова я встретил в совместной работе М. В. Ненцкого и И. П. Павлова (1892) об образовании мочевины в организме.

Ни в одном из просмотренных мною отечественных руководств органической и биологической химии, а также в таких зарубежных руководствах как Каррер, Абдергальден и Гаммарстен, указания на эту также историческую работу Базарова я не нашёл. Не отметил её в своей хронологии и М. А. Блох.

Обе работы, и Натансона и Базарова, имели столь важное принципиальное значение и сохраняют столь выдающийся исторический интерес, что имена их должны быть включены в наши отечественные руководства по органической и биологической химии.

Особое значение вопрос о мочеvine в биохимии приобрёл с тех пор, как Либих (Liebig 1842) обратил внимание на то, что весь азот распадающихся в организме белковых веществ выводится из него мочою и предложил в качестве меры величины белкового распада в организме определять количество выделяющейся мочевины, предложив для этого свой метод (1853). Тем самым мочевина была охарактеризована как конечный продукт белкового обмена, и вопрос о путях и более непосредственных источниках её образования приобрёл первостепенное значение в биохимии.

Однако в течение долгого времени промежуток между исходными веществами, белками, и конечным продуктом их превращения, мочевиной, оставался ничем не заполненным.

Иначе говоря, в биохимии не существовало главы о промежуточном белковом обмене.

В том же руководстве Лемана (1853 г.) говорилось: «Если же мы стали бы спрашивать дальше, из каких веществ она (мочевина) возникает непосредственно, и какая часть тканей содействует её

образованию главным образом, то при современном состоянии наших знаний, мы не могли бы получить удовлетворительного ответа». Ответ на это был получен через 16 лет в работе знаменитого русского биохимика М. В. Ненцкого совместно с О. Шульценом в 1869 г., открывшей собой новую главу в биохимии о промежуточном белковом обмене.

В связи с этим интересно обратиться к состоянию данного вопроса в биохимии в момент выполнения этой сделавшей эпоху работы.

Вот что было сказано в 1868 году в руководстве одного из ведущих биохимиков того времени Кюне*): «Если мы говорим однако, что мочевины возникает из белка, то при этом не имеется в виду, что белок доставляет мочевины непосредственным распадом без предшествующих ступеней. Для части мочевины мы это можем доказать, т. к. мы знаем, что организм образует в большом числе и количестве азотистые вещества так называемого регрессивного метаморфоза, которые не являются мочевиной, и, несмотря на это, их азот удаляется из тела не иначе, как в форме мочевины. Лейцин, тирозин образуется уже в кишечнике из белка, гликокол, таурин в печени, лейцин в железах, мочева кислота, ксантин, гипоксантин, гуанин, креатин, пептоны в железах, мышцах и нервах являются несомненно этими ступенями, мы можем поэтому утверждать, что в образовании мочевины участвуют все органы и соки, и поиски места образования мочевины являются поэтому ненужными». Это писалось за год до появления в печати работы Ненцкого и Шульца. И мы видим, что в представлениях о предшествующих ступенях образования мочевины не существовало никакой определённости, никакой руководящей идеи. Кюне, выдающийся биохимик того времени, в расцвете своей деятельности, с большим личным опытом, оказался не в состоянии сделать правильного выбора предшествующих ступеней мочевины среди разнообразных продуктов азотистого регрессивного метаморфоза, он не видел никакого различия в этом отношении между аминокислотами, пуриновыми телами и креатином, из которых, как мы знаем, мочевины не образуется. Он не смог перекинуть мост между белками и мочевиной.

Казалось бы, естественно было исходить в этом вопросе не от продуктов азотистого регрессивного метаморфоза вообще, а от дан-

*) В это время Ненцкий и Шульцен выполняли уже свою работу, т. к. первое сообщение о ней они сделали в 1869 г., так что предпринятая ими работа вообще не находилась в связи с высказываниями по этому вопросу Кюне.

ных о строении белковых веществ. Правда, факты и представления о строении белков в этот период были необычайно бедны, но они были добыты в частности при участии самого Кюне. Ведь он первый показал, что при ферментативном расщеплении поджелудочной железой белков получаются те же известные тогда аминокислоты: лейцин, тирозин, которые Браконно и Либихом были получены при кислотном гидролизе.

Сделать при таком состоянии знаний о строении белков вывод об аминокислотах, как промежуточных этапах образования мочевины, было настоящим научным открытием.

Об исключительной ясности и направленности мысли в этом вопросе у М. В. Ненцкого и О. Шульцена свидетельствуют следующие места в их статье: «Однако промежуточные ступени, которые обязательно должны были бы образоваться в теле между сложно составленными белковыми веществами и относительно простой мочевиной хотя бы и в малом только количестве, неизвестны».

«При многочисленных, поставленных Либихом и его учениками работах о белковых телах, результаты, несмотря на менявшиеся условия, были постоянно одними и теми же».

«При действии кислот и щёлочей были получены в основном аммиак и аминокислоты жирного и ароматического ряда (гликокол, лейцин и тирозин) ...»

«Кроме того, в настоящее время Ритгаузен и Крейслер нашли среди продуктов распада белковых тел аспарагиновую и глютаминовую кислоты».

«Также при действии животного фермента панкреатического сока, как обнаружил Кюне, белки распадаются уже при температуре тела в очень короткий срок указанным выше образом».

«Поразительно, что до сих пор не было поставлено никаких исследований о поведении этих продуктов распада [т. е. аминокислот (Э. М.)] в животном организме. Никто не высказал, что эти субстанции, возможно, являются естественными промежуточными членами между белками и мочевиной».

Мы видим, как последовательно и упорно мысль Ненцкого и Шульцена в вопросе о предшествующих ступенях образования мочевины исходит из данных о строении белка.

«Даже при некоторых заболеваниях, сущность которых состоит в почти полном прекращении окислительных сил организма, как при отравлении фосфором или при острой жёлтой атрофии печени, в моче появляется необычайно обильное количество лейцина и

тирозина; при таких отношениях мочевины отсутствует почти или полностью. . . .»

И, наконец, окончательный вывод этих учёных свидетельствует о чёткости их мысли и представлений, в отличие от расплывчатых, общих высказываний Кюне.

«Все эти факты, кажется нам, указывают на то, что большей частью эти аминокислоты жирного ряда, может быть, также тирозин, могли бы быть неизвестными до сих пор переходными членами между белком и мочевиной, и только благодаря быстрому превращению их в мочевины они до сих пор ускользали от наблюдения».

Они не только высказали, но и доказали экспериментально, что аминокислоты при даче их животному превращаются в организме в мочевины, которая и выделяется в соответствующем количестве в моче. Делавший эпоху в вопросе о белковом обмене характер этой работы был правильно воспринят современниками.

Свидетельством этого может служить выдержка из работы одного из виднейших представителей биохимии того времени Зальковского: «Прошло уже почти пять лет с тех пор, как Шульцен докладом, сделанным в немецком химическом обществе, который потом в сокращённом виде появился в известиях последнего, взбудоражил медицинский мир, больше того, — все естественнонаучные круги» (Salkowski 1877). Нельзя не отметить того обстоятельства, что после первого извещения в 1869 г. подробное сообщение о своей работе авторы опубликовали из России, а именно из Тарту, где один из них, Шульцен, стал профессором университета (1872).

Этот факт, до сих пор не отмеченный в нашей биохимической литературе, представляет большой интерес в связи с тем, что в дальнейшем местом самостоятельной разработки теории синтетического образования мочевины явился Тартуский университет, в котором, как мы увидим ниже, были к тому времени уже собственные предпосылки к этому.

Уже в 1874 г. из этого университета появляется работа Книрима (Knierim 1874), в которой он подтвердил образование мочевины из аминокислот на примере аспарагиновой кислоты. Книрим был профессором Тартуского университета, а затем Рижского Политехнического института ещё в начале нашего века. За рубежом первые работы, только подтвердившие данные Ненцкого и Шульца в отношении образования мочевины из аминокислот, появились значительно позже (Salkowski 1879).

Таким образом, факт образования мочевины из аминокислот был доказан, а это говорило за то, что белок в организме, как и при кислотном или при панкреатическом гидролизе, также распадается на аминокислоты, что до этого являлось совершенно открытым вопросом.

Доказательство образования мочевины из аминокислот означало признание синтетического пути возникновения её в организме.

Об этом свидетельствуют сами авторы. «Из простого рассмотрения вытекает, что прямое простое отщепление мочевины из аминокислот невозможно. Мочевина содержит два атома азота в молекуле в то время, как аминокислоты только один. . . Образование мочевины тем самым, во всяком случае в последней инстанции, является синтетическим процессом».

Итак, впервые совершенно чётко, на основе экспериментальных данных, была сформулирована теория образования мочевины.

Заслуживает быть особо отмеченным, что этой работой поставлен был вопрос о «последней инстанции», т. е. этапе синтеза мочевины, иначе говоря о более непосредственных ступенях образования мочевины, чем аминокислоты.

Но самое замечательное то, что и здесь, правда, в качестве предположения, было сделано верное заключение.

Исходя из того, что при кислотном и щелочном гидролизе белка происходит отщепление аммиака, Ненцкий и Шульцен допустили возможность отщепления его и в организме. Поэтому они в своих опытах, при даче собакам аминокислот, определяли в моче не только мочевины, но и аммиак, однако увеличения последнего не обнаружили. Это дало повод к следующему заключению: «В основном распад белковых тел в организме совершается так, что они под влиянием ферментов, частично, может быть, уже в пищеварительном тракте, но главным образом в круговороте соков, расщепляются с присоединением воды на аминокислоты и безазотистые тела; аминокислоты вышеописанным образом переходят в мочевины».

«Отщепляется ли также от белка в организме аммиак, который в момент образования превращается в мочевины, мы должны пока оставить не решённым, считаем это однако не невероятным». Не надо забывать, что это писалось $\frac{3}{4}$ века тому назад.

Главы об аммиаке в организме в биохимии тогда не существовало. Сам Ненцкий вернётся к этой блестящей идее о роли аммиака в организме и создаст эту главу в совместных работах с И. П. Пав-

ловым через 23 года. Но до этого она будет служить руководящей в биохимии в вопросе о мочевинообразовании.

Эта первая работа Ненцкого в полном смысле слова сделала эпоху в биохимии, явилась поворотным пунктом в исследовании белкового обмена в такой же степени, в какой в 1900 г. работа Э. Фишера о методе аминокислотного анализа белков стала поворотным пунктом в изучении строения белков. Она проложила и указала пути в этой области другим исследователям. И первым из них явился Книрим в России, который был побуждён в указанной уже выше своей работе соображениями Ненцкого и Шульца к специальному исследованию поведения аммиака в организме, что он сам отмечает в своей работе. Таким образом, Книрим подошел к экспериментальному решению вопроса о промежуточных ступенях между аминокислотами и мочевиной. Этот вопрос решался в опытах с введением в организм аммонийных солей. Опыты эти начались в России ещё задолго до работы Книрима.

Первые работы с введением аммонийных солей в организм, однако, не стояли в связи с вопросом образования мочевины, а возникли в результате проверки первоначального взгляда Либиха, согласно которому «аммиак является продуктом гниения азотсодержащих веществ и поэтому, как таковой, может быть только случайной составной частью здорового животного организма или его секретов» (Liebig 1844). Первые опыты с введением в организм аммонийных солей были сделаны английским учёным Бенс Джонсом (Bence Jones 1852), считавшим, что кислород в организме действует не только на углерод и водород, но и на азот, окисляя его в азотную кислоту. Это было опровергнуто окончательно работой Вульфуса из Тарту (Wulfius 1861).

Нейбауер в Германии (Neubauer 1855) опроверг мнение Либиха о случайном характере аммиака в моче и установил содержание его у здорового человека, но при даче хлористого аммония не нашёл никакой задержки аммиака в организме.

Впервые задержку аммиака в организме человека обнаружил в опытах на себе с приёмом внутрь нашатыря в своей работе Лорер в Тарту в лаборатории Бухгейма, основоположника экспериментальной фармакологии (Lohrer 1862).

В этой же работе Лорер впервые сделал замечательное наблюдение, что в отличие от органических солей калия и натрия, приём которых вызывает подщелочение мочи, лимоннокислый аммоний не

оказывает этого действия, и реакция мочи при введении его внутрь организма остаётся кислой.

Хотя сам Лорер не сделал из своих наблюдений соответствующих выводов, но несомненно обнаруженные им факты были первыми по времени, свидетельствовавшими о превращении аммиака в организме в какое-то нейтральное, нелетучее соединение, оказавшееся, как показали исследования в том же университете через 12 лет, мочевиной. Поэтому мы с полным основанием можем считать работу Лорера первой в истории исследований об образовании мочевины в животном организме.

Параллельно с этими исследованиями аммиака в моче были сделаны уже в тот ранний период наблюдения над аммиаком в крови при инъекции в неё аммонийных солей. Эти первые работы были вызваны теорией берлинского клинициста Фрерикса (Frerichs 1851) о происхождении уремии, считавшего, что мочевина при недостаточном выделении её почками разлагается ферментативно в углекислый аммоний, накопление которого и вызывает уремические явления. Александр Петров в Тарту (Petroff 1862) с целью проверки этой теории опытами с инъекцией углекислого аммония в кровь выполнил, можно сказать, первую хорошо обоснованную для того времени с точки зрения химической методики работу по аммиаку крови. Другие две работы по аммиаку крови за рубежом, явившиеся известным шагом вперёд в методическом отношении, — Тири (Thiry 1863) и такого выдающегося биохимика, как Кюне (Kühne и. Strauch 1864), которого намечал своим преемником в Российскую Академию Наук её знаменитый представитель, основатель эмбриологии К. М. Бэр (Коштоянц 1946), появились после работы А. Петрова. Кюне провёл свою работу совместно с петербургским врачом Штраухом. Петров выполнял свои определения аммиака в крови по собственному методу под наблюдением выдающегося химика Тартуского университета Карла Шмидта.

Петров в своих опытах с инъекцией в кровь солей аммиака обратил внимание на быстрое уменьшение его в ней, но объяснил это выделением аммиака почками. Только через десять лет в Германии Розенштейн в работе, также посвящённой уремии, в одном опыте не обнаружил аммиака в крови (по методу Петрова) после экстирпации почек, а в другом — даже после инъекции углекислого аммония и также при экстирпированных почках (по методу Кюне).

Однако, Розенштейн в качестве объяснения исчезновения аммиака из крови принял превращение его в нитраты, возможность чего

была опровергнута ещё в 1861 г. Вульфiusом в Тарту. Первым исследованием, в котором был поставлен вопрос о судьбе аммонийных солей, инъецированных в кровь, с чисто физиологической точки зрения, вне связи с уремией, явилась работа из Тарту Ф. Ланге (Lange 1874). Различие целей и задач этих работ ярко выступает в их названии. Первая серия работ (А. Петрова, Розенштейна) носит один и тот же заголовок с небольшими вариантами, например: «К учению об уремии» у А. Петрова. И только работа Ланге впервые имеет характерный в смысле целенаправленности заголовок: «Физиологические исследования о поведении и действии некоторых аммонийных солей в животном организме». Естественно, что в ней вопрос о судьбе введённого в кровь аммиака подвергся впервые тщательно химическому исследованию в целой серии опытов, давших впервые совершенно отчётливые и поразительные для того времени результаты. Оказалось, что инъецированный в кровь в форме углекислой соли или нашатыря аммиак исчезал и не мог быть в ней обнаружен тотчас вслед за инъекцией даже после предварительной экстирпации почек. При обнаружении этого поразительного для того времени явления Ланге отвергает представление Розенштейна о превращении инъецированного аммиака в крови в нитраты и обсуждает в качестве возможного объяснения вопрос о превращении его в мочевины на основе работ Ненцкого и Шульца. Это предположение в том же году нашло полное подтверждение в уже цитированный выше работе Книрима из Тарту. Характерным является название также и этой замечательной в истории обоснования синтетического пути образования мочевины работы: «Сообщение к познанию образования мочевины в животном организме». Книрим впервые произвёл определение мочевины в моче при введении в организм аммонийной соли. При введении собаке, а также личном приёме внутрь нашатыря Книрим не обнаружил в моче аммиака, а вместо него соответствующее увеличение мочевины. Этим было доказано, что аммиак является более непосредственной ступенью синтеза мочевины, чем аминокислоты: «... таким образом можно думать об образовании мочевины из углекислого аммония с отщеплением воды и CO_2 » (Книрим 1874). Указание на отщепление CO_2 очевидно вытекало из представлений того времени о составе углекислого аммония, согласно которому в частице его содержалось более одной частицы угольного ангидрида. Хотя Книрим ставил опыты, вводя внутрь организма не углекислый, а хлористый аммоний, он обращает внимание и подчёркивает, что в опытах Ланге, в которых инъеци-

ровали и углекислый и хлористый аммоний, аммиак в равной степени быстро исчезал в крови. На основании сопоставления этого с обнаруженным им в своих опытах увеличением мочевины в моче естественно и законно было сделать вывод о превращении хлористого аммония в организме в углекислый, из которого затем образуется мочевина.

Мы видим таким образом, что в России в один и тот же год (1874) из Тартуского Университета вышли две работы, которые соответствующими анализами крови и мочи с достаточной убедительностью доказали превращение в организме аммиака в мочевину. Исследования аммиака в крови, предпринятые по поводу оказавшейся несостоятельной теории Фрерикса о распаде мочевины в углекислый аммоний, привели в результате исследований в России к доказательству обратного процесса в организме — синтеза мочевины из углекислого аммония.

Итак, вопрос об аммиаке, как непосредственной ступени синтеза мочевины, по крайней мере в условиях введения его в форме солей извне, был от начала до конца впервые решён в положительном смысле в России в годы, которые относятся к начальному периоду становления биохимии как самостоятельной науки.

Все работы за рубежом по вопросу о превращении аммонийных солей в мочевину появились позже и были вызваны работой Книрима (Salkowski 1877, 1878; Munk 1878; Feder 1877; Hallerworden 1878; Schmiedeberg 1878), на что и указывает автор каждой из них, например, Зальковский: «Книрим сделал поразительное открытие (*Wahrnehmung*), что у собаки после введения нашатыря в моче увеличивается мочевина, определённая по Бунзену». И дальше: «Опыты, которые были направлены на выяснение условий выделения мочевины, я впервые поставил после появления работы Книрима» (Salkowski 1877). Все эти работы явились по существу только детализацией работы Книрима и привели к тому же самому выводу, что аммиак превращается в организме в мочевину. Особенно надо остановиться на работе Галлервордена из лаборатории Шмидеберга, на основании которой Шмидеберг пришёл к заключению, что мочевина образуется из углекислого аммония путём отнятия воды. Эта работа и дала основание к тому, что в биохимической литературе, в том числе и нашей отечественной, Шмидеберга считают, наряду с Ненцким, основателем синтетической теории образования мочевины из углекислого аммония. В связи с этим надо, во-первых, отметить, что этот вывод в вполне отчётливой форме сделал в своей работе уже Книрим:

«... таким образом, можно думать об образовании мочевины из углекислого аммония с отщеплением воды ...» (Книрим 1874). Во-вторых, что представляет особый интерес для нашей отечественной науки, Шмидеберг является уроженцем России, Курляндской губернии, ныне Латвийской ССР, окончил университет в Тарту и был там профессором. В 1872 г. он был приглашён в Страсбург в только что основанный университет. В лице Шмидеберга, профессора русского университета, Страсбург приобрёл не только учёного с мировым именем, но и идеи, самостоятельно возникшие и разрабатывавшиеся в России. Вот каково происхождение работ Шмидеберга по мочеvine и приписываемой ему теории синтетического образования её. Указание на это имеется в самой работе Шмидеберга: «Эти для условий опытов Федера*) несомненно правильные факты стоят, однако, в противоречии с наблюдениями, сделанными в 1871 году в Фармакологическом институте в Дорпате (немецкое название города Тарту), согласно которым даже при введении очень больших количеств углекислого или уксуснокислого аммония кислая моча плотоядных не принимает щелочной реакции» (Schmiedeberg 1878, стр. 2). Но мы видели выше, что такого рода наблюдения с лимоннокислым аммонием, что одно и то же, в университете в Тарту были сделаны Лорером ещё в 1862 г. Однако, заслугой лаборатории Шмидеберга явилось первое указание в опытах на переживающей печени на последнюю, как на место образования мочевины из углекислого аммония (Schroeder 1882—85).

В связи с этим, заслуживает внимания тот факт, что первый в истории биохимии биохимический синтез, именно, гиппуровой кислоты из бензойной и гликокола был воспроизведён в этой лаборатории Шмидебергом ещё в 1876 г., совместно с выдающимся биохимиком XIX века Г. Бунге, тогда работавшим ещё в России, в университете в Тарту (Bunge и. Schmiedeberg 1876).

Это свидетельствует о том, что и после отъезда в Страсбург в 1872 г. Шмидеберг поддерживал научную связь с русским университетом и сотрудничал с его учёными в области своих исследований биохимического характера.

Шмидеберг заимствовал в России не только идеи о путях образования мочевины, но также идеи и в другой важнейшей области его исследований в Страсбурге, а именно о наличии в организме белковых соединений железа.

*) Автор одной из цитированных выше работ, повторявших работу Книрима.

Первые синтетические исследования по железу в животном организме, как известно, были начаты и проводились в университете в Тарту в лаборатории Г. Бунге. Здесь впервые С. Залеским, впоследствии профессором медицинской химии в Томском Университете, а затем общей химии в Женском Медицинском институте в Петербурге, было сделано открытие белковых соединений железа в печени в 1886 г. и одно из выделенных им белковых соединений железа названо гепатином (Zaleski 1886).

Шмидеберг свой белковый препарат железа, названный им ферратином, выделил из печени только в 1894 г. С известной долей объективности он в своей работе о ферратине пишет следующее: «Некоторые указания к относящимся сюда соединениям железа в печени сделал Залеский...» (Schmiedeberg 1893, стр. 105).

Какое большое значение сыграли эти «некоторые указания» Залеского на самом деле в разработке этого вопроса, можно судить по тому, что такой авторитетный биохимик того времени, как Неймейстер, в своём руководстве (русский перевод 1900 г.) отводит им две страницы, а после них работе Шмидеберга — 10 строчек. Шмидеберг и здесь шёл по проторённому пути.

И Шмидеберг и Бунге, оба — уроженцы России, получившие в ней образование, ставшие профессорами *) русского университета, приобретшие в нём своими работами, выполнявшимися на средства эстонского, латышского и всего русского народа, имена мировых учёных, впоследствии оплодотворяли идеями русского университета западную науку.

Возвращаясь к вопросу о синтетической теории образования мочевины, мы можем утверждать на основании впервые выясненной и изложенной здесь мною последовательности биохимических событий, что советская биохимия имеет полное право считать, что эта теория целиком и самостоятельно создана экспериментальными работами русских учёных и в России.

Что касается самой формулировки ангидридной теории образования мочевины, то она была дана Ненцким, а также Шульценом, за 7 лет до развития её Шмидебергом (Nencki 1872). Эта работа Шульцена также вышла из Тарту (Schultzen 1872). Согласно этой теории, мочевина образуется путём отнятия воды из карбаминово-

*) Бунге читал самостоятельный курс в Тарту на правах доцента. Звание профессора он получил позже, уже за границей. (Примечание редактора.)

кислого аммония, который может быть рассматриваем как промежуточная ступень отнятия воды из углекислого.

Этими работами, однако, было доказано, строго говоря, образование мочевины только из аммиака, искусственно введённого в организм в форме аммонийных солей.

Вопрос о роли аммиака в физиологических условиях образования мочевины оставался открытым. Он был впервые разрешён также в России в Петербурге М. В. Ненцким, благодаря научному сотрудничеству с И. П. Павловым в серии совместных работ, являющихся до сих пор не превзойдённым образцом комплексной работы (1892—96). Ненцкий и Павлов с сотрудниками, благодаря блестяще осуществлённой И. П. Павловым операции экковского свища и разработанной Ненцким и Залеским методике количественного определения аммиака, доказали на целом организме, а не на изолированном органе, не только то, что печень является главным, хотя и не единственным, по их мнению, местом образования мочевины, но в особенности то, что мочевина образуется из аммиака не только в искусственных условиях введения аммонийных солей извне, но и в нормальных условиях из того аммиака, который, как они установили впервые с достоверностью, образуется в организме. «Что мочевина образуется у млекопитающих в печени из углекислого, соответственно карбаминовокислого аммония, и что аммиак доставляется для этого в печень главным образом кровью воротной вены — это доказанные факты, которые рано или поздно должны получить общее признание» (Ненцкий и Павлов 1896).

Так Ненцкий подтвердил своё предположение об образовании и процессе распада белков аммиака в организме, сделанное им в первой работе ещё за 23 года до этого.

Здесь я считаю необходимым отметить, что эти 23 года не представляли однако разрыва в собственных исследованиях Ненцкого по промежуточному белковому обмену, как обычно это полагают. В течение этих 23-х лет Ненцким с сотрудниками была проведена огромная работа по превращению белковых веществ микроорганизмами. В этих работах, в частности, Ненцкий с особенной тщательностью проследил процесс отщепления аммиака от аминокислот, т. е. положил начало изучению дезаминирования аминокислот, установив и окислительный характер этого процесса. Таким образом, до работ на животных, Ненцким твёрдо был установлен факт дезаминирования аминокислот микроорганизмами.

Исследования Ненцкого и Павлова с учениками являлись первыми, положившими начало изучению аммиака, как нормального промежуточного продукта белкового обмена, иначе говоря «физиологии аммиака» (Салазкин 1897). Если не считать больших величин аммиака, связанных с несовершенством методики, что вполне отчетливо понимал Ненцкий, стремясь к её усовершенствованию (Ненцкий и Залеский 1901—02), то все основные факты, добытые Ненцким в этих совместных с Павловым и со своими учениками Залеским и Салазкиным работах, подтвердились последующими исследованиями: постоянство содержания аммиака в артериальной крови, наличие неизвестного вещества*), легко отщепляющего аммиак, образование аммиака в слизистой желудка и кишечника, увеличенное содержание аммиака в воротной системе, некоторые особенности отношения аммиака к мозгу. Весь этот комплекс исследований Ненцкого и Павлова с их учениками вошёл в историю мировой биохимии под названием «Петербургской школы», и современные исследования по аммиаку не только у нас, но и за рубежом, стоят в несомненной преемственной связи с ней. Однако со стороны некоторых зарубежных авторов были попытки односторонней характеристики этих работ (1924). «Ненцкий и Залеский, как известно, впервые систематически исследовали содержание аммиака в крови, правда, в связи с исследованиями — совместно с Павловым и его школой — об образовании мочевины». Эта характеристика значения работ Ненцкого с учениками и Павлова весьма сужена. Эти авторы противоречат сами себе ссылаясь на работу Городинского, Залеского и Салазкина о содержании аммиака в органах (Городинский и др. 1901). Но ещё до этой работы в 1895 г. Ненцкий, Павлов и Залеский произвели подробные исследования на содержание аммиака в различных органах и у разных животных как плотоядных, так и травоядных. Таким образом, не подлежит сомнению руководящая роль русской физиолого-химической науки в лице Ненцкого и Павлова в мировой биохимии в развитии важнейшей её области промежуточного белкового обмена. Завершением исследований в области — теории синтетического образования мочевины явилась работа С. С. Салазкина (1897), доказавшая прямыми опытами на переживающей печени, что в ней образова-

*) Ныне, на основании работ советских биохимиков, такой материнской субстанции аммиака следует считать, в первую очередь, — глутамин и отчасти адениловую кислоту в мышцах. (Примечание редактора.)

ние мочевины начинается с аминокислот. Итак, ученик Ненцкого, и наиболее выдающийся в области межуточного обмена, замкнул цепь исследований, начатых учителем, соответствующих уровню знаний в XIX веке.

Рассмотрение истории развития синтетической ангидридной теории образования мочевины даёт основание предложить именовать её в дальнейшем теорией Ненцкого-Павлова-Книрима.

Ненцкий впервые высказал мысль о возможном превращении аммиака в мочевины, он первый сформулировал ангидридную теорию образования мочевины путём отщепления воды из карбаминовокислого аммония (1872). Книрим первый экспериментально доказал превращение введённого извне в организм аммиака в мочевины и представил это как процесс отщепления воды из углекислого аммония (1874).

Благодаря блестящему экспериментальному искусству И. П. Павлова оказалось возможным дать доказательство образования мочевины в целом организме животного из аммиака, образовавшегося в нём в качестве нормального промежуточного продукта белкового обмена (1892—96).

Обращаясь к советскому периоду нашей биохимии, необходимо отметить, что после смерти М. В. Ненцкого в 1901 г. непосредственным наследником его идей в области азотистого промежуточного обмена явился С. С. Салазкин.

С. С. Салазкин возобновил работы по ряду основных направлений, выдвинутых Ненцким, но наиболее активно велись работы по мочеvine. Его ученики — Астанин, Рубель и Кривский (1928) исследовали условия образования мочевины на переживающей печени, в частности, влияние вегетативной нервной системы, и подтвердили, что синтез мочевины в переживающей печени не идёт в отсутствие эритроцитов, что в отношении синтеза гиппуровой кислоты было показано ещё в 1876 г. (Bunge и Schmiedeberg 1876). Этот факт зависимости синтеза мочевины от эритроцитов подвергся специальному исследованию в работе Салазкина и Кривского (1931). Работы эти, помимо отечественной литературы, отмечены также и некоторыми зарубежными руководствами (Абдергальден 1934). Затем была выполнена серия работ совместно с Л. Т. Соловьёвым. Ещё в своей диссертации Салазкин (1897) указывал на возможное физиологическое значение обнаруженного тогда Дрекселем образования моче-

вины из аргинина при щелочном гидролизе, ещё, следовательно, до открытия Косселем и Дакином аргиназы. В совместной же с И. П. Павловым работе (1892) Ненцкий связал свою теорию образования мочевины с окислительно-восстановительными процессами. В направлении этих двух вопросов и пошли по существу работы Салазкина и Соловьёва. В первой из них (1930) было доказано, что вся мочевина в условиях автолиза печени, а также и других органов (те же и Тюков 1932), образуется из преформированного в белках аргинина, что стояло в противоречии с существовавшим тогда мнением о возможности синтеза мочевины при автолизе. Дополнительно это было опровергнуто в весьма обстоятельной работе Л. Т. Соловьёва с С. Мардашовым (1933). Далее в ряде работ было изучено влияние кислорода и цистеина на активность аргиназы и на образование мочевины при автолизе печени.

Вся серия этих работ была отмечена советской биохимической литературой, а также и некоторыми иностранными биохимиками, специалистами в этой области (Haldane и Stern 1932). Вальдшмидт-Лейц, зарубежный авторитет в области белковых ферментов, работавший также в это время по активации аргиназы цистеином и не будучи, очевидно, заинтересован в приоритете советских учёных, вынужден был его признать: «... прекрасные наблюдения Салазкина и Соловьёва показали . . . что аргиназа претерпевает специфическое активирование сульфгидрильными соединениями» (Waldschmidt-Leitz 1933). Уже после смерти С. С. Салазкина другой его ученик с сотрудниками исследовал влияние на активность аргиназы, а также на образование мочевины как при автолизе, так и в переживающей печени, наряду с цистеином и кислородом, других окислительно-восстановительных факторов — каротина и аскорбиновой кислоты, обнаружив угнетающее действие на аргиназу каротина, подобно кислороду в опытах Салазкина и Соловьёва (Мартинсон и Никольский 1938), а также на образование мочевины при автолизе и, наоборот, активирующее в последних условиях действие аскорбиновой кислоты (Мартинсон и Фетисенко 1937). Затем, в дополнение к работам Салазкина и Соловьёва, было показано, что цистеин активирует образование мочевины в переживающей печени, а не только в условиях препаратов аргиназы.

Такое же влияние на образование мочевины в переживающей печени обнаружила и аскорбиновая кислота, чем была показана физиологическая идентичность двух окислительно-восстановитель-

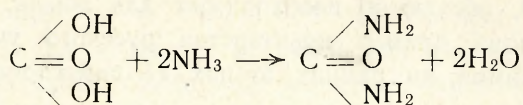
ных систем в процессе образования мочевины (Мартинсон и Фетисенко 1939). В этой последней работе с помощью обоих факторов, цистеина и аскорбиновой кислоты, удалось воспроизвести впервые синтез мочевины в переживающей печени в отсутствии эритроцитов, что не удавалось до того в предыдущих работах школы Салазкина и других авторов (Бунге, Шмидеберга, Шредера и др.). Было показано таким образом, что оба окислительно-восстановительных фактора, и цистеин и аскорбиновая кислота, активирует не только гидролитическое образование мочевины из аргинина, но и синтетическое из углекислого аммония. Несомненно, эти работы явились дальнейшим логическим развитием работ школы С. Салазкина по мочеvine. Работы эти были также отмечены нашей периодической и монографической литературой (Букин 1941, Гольштейн 1938) и специальной иностранной (Harris и. Thiemann 1945). Эти идеи были руководящими и в работе по мочевинообразованию при алиментарной дистрофии во время блокады Ленинграда. В советской литературе отмечено, как важное открытие, установление факта нарушения способности печени синтезировать мочеvinу при длительном белковом голодании и указаны заслуги ленинградских биохимиков в этом вопросе во время блокады Ленинграда. Этими биохимиками в блокированном Ленинграде явилась группа представителя школы С. С. Салазкина. Их работа и была единственной в блокированном Ленинграде, ставившей своей целью исследование именно состояния мочевинообразования при алиментарной дистрофии, что видно даже из названия работы, и единственной, которая установила при этом нарушение синтеза мочевины, доклад о чём был представлен на Всесоюзном Съезде физиологов и биохимиков (Мартинсон, Владимирова, Корепанова 1943, и те же и Адамова и др. 1947). Данные эти были подтверждены экспериментальными работами на животных в лаборатории С. Капланского (Либензон 1947).

Синтетическая теория образования мочевины в том виде, как она была развита и обоснована изложенными выше работами отечественных биохимиков в XIX веке, просуществовала без изменения до 30-х годов нашего столетия.

В 1932 году появилась новая теория Кребса и Гензелейта, вскрывшая участие новых соединений в синтезе мочевины.

Но не трудно видеть, что вскрытые Кребсом новые промежуточные этапы синтеза мочевины все направлены в «последней инстанции» к превращению в мочеvinу аммиака и в балансе дают тот же

результат, который был установлен впервые Ненцким, Шульценом и Книримом:



Итак, в XX веке были вскрыты по существу каталитические механизмы использования аммиака и угольной кислоты для синтеза мочевины. Сама же идея синтеза сохранилась.

Больше того, идея синтеза мочевины из аммиака, как средства обезвреживания ядовитых свойств его, симптомы проявления которых были так демонстративно впервые показаны Ненцким и Павловым на собаках с выключенной помощью экковского свища печенью, — эта идея в современной биохимии приобрела особенно большое значение в несколько расширенном аспекте с включением в систему обезвреживания аммиака не только мочевины, но и других амидов, в особенности глутамина и отчасти аспарагина. В то же время в свете современных работ выявляется роль этих амидов в образовании мочевины, возможно, как участников в цикле Кребса.

В связи с этим нельзя не отметить, что Книрим был первый, кто показал в своей работе превращение в организме в мочевины, наряду с аспарагиновой кислотой, аспарагина. С этой же точки зрения представляет интерес высказанное в 1880 г., наперекор утвердившейся в достаточной степени тогда ангидридной теории образования мочевины из углекислого аммония, как единственного пути её образования, мнение Н. И. Лунина именно о том, что мочевина образуется в организме не из свободного аммиака. К этому выводу он пришёл на основании опытов, показавших, что животные на диете, не содержащей известного избытка неорганических оснований над неорганическими кислотами, погибают быстрее, что не должно было бы иметь места при условии возможности образования в организме неограниченного количества аммиака.

Это высказывание Н. И. Лунина о возможности иного пути образования мочевины было сделано им в его знаменитой теперь диссертации, положившей начало учению о витаминах.

Лунин выполнил свою диссертацию в России в Тартуском университете в 1880 г., где она и была напечатана, а затем в 1881 г. опубликована в биохимическом журнале международного тогда значения.

В этой работе Лунин, на 30 лет ранее зарубежных учёных, установил наличие в естественных пищевых продуктах неизвестных ещё соединений, абсолютно необходимых для жизни.

Это блестящий пример новаторства русского учёного в такой науке, как биохимия, на ранних этапах её самостоятельного существования.

Приоритет Н. И. Лунина была вынуждена признать вся мировая биохимия.

Вот что пишет американский витаминолог Розенберг (Rosenberg 1945).

«Лунин в лаборатории Бунге (нет указания, что в России, в Юрьеве, Э. М.) экспериментировал с мышами и нашёл, что прибавление к пище солей (полученных озолением молока), которых Форстер не давал своим животным, не увеличивает существенно время жизни животных, в то время, как прибавление свежего молока к диете сохраняет экспериментальным животным жизнь. Лунин сделал вывод, что природные продукты, как молоко, содержат, кроме известных составных частей, малые количества неизвестных веществ, необходимых для жизни.

Таким образом, витаминная теория была по существу сформулирована» (Rosenberg 1945).

Шведский биохимик О. Гаммарстен в своём общеизвестном руководстве по биохимии, касаясь опытов известного английского биохимика Гопкинса в 1912 г., отмечает, что «аналогичные наблюдения были уже сделаны около 30 лет перед этим Луниным» (Hammarsten 1926). К сожалению, и за границей и у нас упорно пишут, что Лунин провёл свою работу за границей, в Базеле, у проф. Бунге (Букин 1941). Это объясняется, очевидно, тем, что Бунге, в лаборатории которого, действительно, Лунин сделал свою работу в Тарту в 1880 г., впоследствии в 1885 г. перешел работать в Базель. Об искажении этого исторического факта и о приоритете не только русского учёного, но и отечественного Юрьевского, ныне Тартуского университета, автор этой статьи сообщил на Всесоюзном Съезде физиологов и биохимиков в Москве в августе 1947 года на заседании витаминной секции.

В 1930 году Гопкинсу и голландскому ученому Эйкману была присуждена нобелевская премия, на которую в первую очередь имел право Н. И. Лунин. Н. И. Лунин умер 18 июня 1937 г. в Ленинграде, как мне удалось установить в настоящее время, т. е. в период расцвета учения о витаминах и исследований в этой области в

нашей стране. До конца жизни, уже глубоким стариком, будучи пенсионером, он продолжал работать, ведя амбулаторный приём, спеша на который он и умер. Он содействовал мировой славе отечественной науки, и долгом советских учёных, в первую очередь биохимиков, является достойным образом почтить память этого смелого мыслителя, новатора науки и скромного человека.

Тщательное изучение истоков нашей отечественной науки в немалой степени может содействовать её настоящему развитию.

Литература.

1. Wöhler, 1828. Ann. d. Physik. 12, 253.
2. Lehmann, B. G. 1853. Lehrbuch der physiolog. Chem.
3. Натансон, Я. 1856. Ueber zwei neue künstliche Bildungsweisen des Harnstoffs. (В России из Тарту.) Ann. Chem. u. Pharm. 48.
4. Kühne. 1868. Lehrbuch der physiologischen Chemie.
5. Базаров, А. 1868. Neue künstliche Bildung von Harnstoff. (Из России.) Ann. Chem. u. Pharm. 146, 142.
6. Базаров, А. Directe Darstellung des Harnstoffs aus Kohlensäure u. Ammoniak. (Из России.) J. f. pr. Chem N. F. 1. 253.
7. Liebig, I. 1842. Chemie in ihrer Anwendung auf Physiol. u. Path.
8. Шульцен, О., и Ненцкий, М. 1869. Ueber die Vorstufen des Harnstoffes im Organismus. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 2, 666.
9. Шульцен, О., и Ненцкий, М. 1872. Die Vorstufen des Harnstoffes im thierischen Organismus. (В России из Тарту.) Ztschr. f. Biol. 8, 124.
10. Книрим, В. 1874. Beiträge zur Kenntniss der Bildung des Harnstoffs im thierischen Organismus. (В России из Тарту.) Ztschr. f. Biol. 10, 263.
11. Salkowski, E. 1877. Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und der Einfluss der Ammoniaksalze auf denselben. Ztschr. physiol. Chem. 1, 26.
12. Salkowski, E. 1879. Das Verhalten des Glykokoll im Organismus. Ztschr. physiol. Chem. 4, 100.
13. Liebig, J. 1844. Ueber die Constitution des Harns des Menschen und fleischfressenden Thiere. Ann. d. Chem. u. Pharm. 50, 194.
14. Bence, Jones. 1852. Ueber die Veränderungen der Ammoniaksalze im Thierorganismus. Ann. d. Chem. u. Pharm. 82, 368.
15. Wulfius, E. 1861. Ueber d. Nachweis von Salpetersäure im Harn. (В России, диссертация из Тарту.)
16. Neubauer. 1855. Ueber den Ammoniakgehalt des normalen Harns. J. pr. Chem. 64, 177 и 278.
17. Lohrer, J. 1862. Ueber den Uebergang der Ammoniaksalze in dem Harn. (В России, диссертация из Тарту.)
18. Frerichs, F. 1851. Ueber die Erscheinungen und das Wesen der Urämie. Vierordt's Arch. f. phys. Heilk. 10, 399.
19. Петров, А. 1862. Zur Lehre von der Urämie. (В России из Тарту.) Vierordt's Arch f. pathol. Anatom. u. Physiol. 25, 91.

20. Thiry, L. 1863. Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes, Harns u. d. Expirationluft. Ztschr. f. rationelle Med. 17, 167.
21. Kühne u. Strauch. 1864. Ueber das Vorkommen von Ammoniak im Blut. Med. Cntrbl. Nr. 36—37.
22. Rosenstein, S. 1872. Das kohlensaure Ammoniak und die Urämie. Virchow's Arch. 56, 383.
23. Lange, F. 1874. Physiologische Untersuchungen über das Verhalten und die Wirkung einiger Ammoniaksalze im thierischen Organismus. (В России, диссертация из Тарту.) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 364.
24. Salkowski, E. 1878. Ueber das Verhalten des Salmiaks im Organismus. Ztschr. physiol. Chem. 2, 387.
25. Munk. 1878. Ueber das Verhalten des Salmiaks im Organismus. Ztschr. physiol. Chem. 2, 29.
26. Feder, L. 1877. Ueber die Ausscheidung des Salmiaks im Harn. Ztschr. f. Biol. 13, 256.
27. Hallerworden, E. 1878. Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehungen zur Harnstoffbildung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 10, 124.
28. Schmiedeberg, O. 1878. Ueber das Verhalten des Ammoniaks und der primären Monoaminobase zur Harnstoffbildung im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 8, 1.
29. Bunge, G., u. Schmiedeberg, O. 1876. Ueber die Bildung der Hippursäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 6, 223.
30. Schröder, W. 1882—85. Ueber die Bildungsstätte des Harnstoffs in der Leber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15, 364 и 19, 373.
31. Залеский, И. 1886. Eisengehalt der Leber. (В России из Тарту.) Ztschr. physiol. Chem. 10, 453.
32. Schmiedeberg, O. 1893. Ueber das Ferratin und seine diätetische und therapeutische Anwendung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33, 101.
33. Неймейстер, Р. 1900. Учебник физиологической химии. (Русский перевод.) Петербург.
34. Ненцкий, М. 1872. Die Wasserentziehung im Thierkörper. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 5, 890.
35. Шульцен, О. 1872. Die Entstehung des Harnstoffs im Thierkörper. (В России из Тарту.) Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 5, 72.
36. Ган, М., Массен, О., Ненцкий, М., и Павлов, И. 1892. Экковский свищ нижней полой и воротной вены и его последствия для организма. Арх. биол. наук 1, 401.
37. Залеский, И., Ненцкий, М., Павлов, И. 1895. Содержание аммиака в крови и органах и образование мочевины у млекопитающих. Арх. биол. наук 4, 191.
38. Ненцкий, М., и Павлов, И. 1896. К вопросу о месте образования мочевины у млекопитающих. Арх. наук 5, 163.
39. Ненцкий, М., и сотрудники. 1874—1895. Серия работ по расщеплению белков. Omnia opera (полное собрание трудов). 1904.
40. Ненцкий, М., и Залеский, И. 1902. Об определении аммиака в пищеварительных соках и органах. Арх. биол. наук 9, 316.

43. Городинский, В., Салазкин, С., Залеский, И. Ueber die Verteilung des Ammoniaks im Blute der Organen normaler und hungernden Hunde. (Из России.) Ztschr. physiol. Chem. 35, 246.
44. Салазкин, С. С. 1898. Об образовании мочевины в печени млекопитающих из аминокислот жирного ряда. Арх. биол. наук.
45. Салазкин, С. С. 1897. К вопросу о роли печени в образовании мочевины. Диссертация.
46. Астанин, П., и Рубель, В. 1928. Об условиях образования мочевины в изолированной печени. Арх. биол. наук 29, 3.
47. Салазкин, С., и Кривский, Л. 1931. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. III Mitt. (Из СССР.) Ztschr. physiol. Chem. 196, 121.
48. Салазкин, С., и Соловьёв, Л. 1930. II Mitt. Die Harnstoffbildung in überlebenden Organen und im Pressaft derselben. (Из СССР.) Ztschr. physiol. Chem. 192, 29.
49. Салазкин, С., Соловьёв, Л., и Тюков, Д. 1932. IV Mitt. Die Harnstoffbildung in überlebenden Organen und im Pressaft derselben. (Из СССР.) Ztschr. physiol. Chem. 305, 1.
50. Салазкин, С., и Соловьёв, Л. 1932. V Mitt. Die Harnstoffbildung in überlebenden Organen und im Pressaft derselben. (Из СССР.) Ztschr. physiol. Chem. 205, 171.
51. Соловьёв, Л., и Мардашев, С. 1932. Kann in einem Leberautolysat Harnstoffbildung aus Aminosäuren und Ammoniums Salzen stattfinden? (Из СССР.) Ztschr. physiol. Chem. 207, 239.
52. Салазкин, С., и Соловьёв, Л. 1931. Ueber Beeinflussung der Arginase durch Sauerstoff, Kohlensäure und Zystein. (Из СССР.) Ztschr. physiol. Chem. 200, 259.
53. Салазкин, С., и Соловьёв, Л. 1932. Aktivierbarkeit und Hemmung verschiedener Weise hergestellter Arginase durch Sauerstoff, Kohlensäure, Zystein und Schwermetallsalze. (Из СССР.) Bioch. Ztschr. 250, 503.
54. Haldane I., u. Stern, K. 1932. Allgemeine Chemie der Enzyme.
55. Waldschmidt, Leitz, E., Anna Scharikowa. u. Schöffner. 1933. Ueber den Einfluss von Sulfhydrylverbindungen auf enzymatische Prozesse. Ztschr. physiol. Chem. 214, 75.
56. Мартинсон, Э., и Никольский, В. 1938. Влияние каротина на активность аргиназы. Биохимия 3, 778.
57. Мартинсон, Э., и Фетисенко, И. 1937. Протеолиз и влияние на него аскорбиновой кислоты и каротина при С-авитаминозе и в норме. Биохимия 2, 808.
58. Мартинсон, Э., и Фетисенко, И. 1939. Влияние аскорбиновой кислоты и цистеина на образование мочевины в изолированной печени. Биохимия 4, 593.
59. Букин, В. Н. 1941. Витамины.
60. Гольдштейн, В. 1939. Биохимия тканевых протеиназ. Киев.
61. Harris, R., a. Thiemann, K. 1945. Vitamins a. Hormons. Advances in research and applications. New York.

62. Мартинсон, Э., Владимирова, Е., и Корепанова, Л. 1944. Величина белкового обмена и мочеобразования при алиментарной дистрофии. Работы Ленинградских врачей за годы Отечественной войны 5, 41.
63. Адамова, А., Владимирова, Е., Иванова, А., Корепанова, Л., Мартинсон, Э., Ставская, Д. 1947. Состояние белкового и витаминного обмена у населения Ленинграда в 1942—43 гг. VII Всесоюзный Съезд Физиологов и Биохимиков. Доклады. Москва.
64. Лунин, Н. 1880. Ueber die Bedeutung der anorganischen Salze für die Ernährung des Thieres. (В России, диссертация из Тарту.)
65. Лунин, Н. 1881. То же. (В России из Тарту.) Ztschr. physiol. Chem. 5, 31.

Vastutav toimetaja A. Marland.
Tehniline toimetaja H. Kohu.

Ladumisele antud 12. IV 1950.
Trükkimisele antud 17. VII 1950.
Trükiarv 2000. Paber 67×95, $\frac{1}{16}$.
Trükipoognaid 1,75. Formaadile
60×92 kohaldatud trükipoog-
naid 2,01. Arvutuspoognaid 1,53.
MB-05117.

Trükkikoda „Hans Heidemann“,
Tartu, Vallikraavi 4. Tellimise
nr. 1162.

Hind rbl. 1.80

Цена 1 р. 80 к.

